UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1969 — N° 148

TRISOMIE 21 EN MOSAÏQUE

(à propos de deux observations)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Octobre 1969

PAR

Jean-Claude BATIFOL

Né le 31-7-39

MEMBRES DU JURY

J. DUCOS	*Président*
P. MONTASTRUC DALOUS C. RÉGNIER GAYRAL	*Assesseurs*

S. E. I. L.
TOULOUSE

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41536511_0038

UNIVERSITE DE TOULOUSE

FACULTE MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

ANNÉE 1969 N° 148

TRISOMIE 21 EN MOSAÏQUE

(à propos de deux observations)

THÈSE

POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

présentée et soutenue publiquement en Octobre 1969

PAR

Jean-Claude BATIFOL

Né le 31-7-39

MEMBRES DU JURY

J. DUCOS — *Président*

P. MONTASTRUC
DALOUS
C. RÉGNIER
GAYRAL — *Assesseurs*

S. E. I. L.
TOULOUSE

UNIV. LEIDEN BIBL.

UNIVERSITÉ DE TOULOUSE

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

TABLEAU DU PERSONNEL

DOYEN. . . . . MM. LAZORTHES
1er ASSESSEUR. . . . . BREUILLAUD
2e ASSESSEUR. . . . . MONNIER
DOYENS HONORAIRES. . . . . GORSE, CALVET, BRUSTIER.

PROFESSEURS HONORAIRES

MM. VALLOIS, TAPIE, DELAS, RISER, BUGNARD, VINCENT, MOREL, BOUISSET, CALMETTES, THOMAS.

SECTION MEDECINE

PROFESSEURS

Clinique médicale et cardiologique. . . . . MM. MERIEL
Clinique médicale Sud. . . . . GADRAT
Clinique chirurgicale. . . . . LAGROT
Clinique chirurgicale et gynécologique. . . . . FABRE Pierre
Clinique chirurgicale et du cancer. . . . . GRIMOUD
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie. . . . . PASQUIE
Clinique chirurgicale orthopédique et traumatologique. . . . RIEUNAU
Clinique de chirurgie cardio-vasculaire. . . . . ENJALBERT
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques. . . . . BAZEX
Clinique des maladies des voies urinaires. . . . . LHEZ
Clin. des maladies infectieuses . . . ANDRIEU
Clin. médic. infantile et puéric. . . SOREL
Clin. méd. de la prem. enfance . . . BARDIER.
Clinique de neuro-chirurgie . . . . LAZORTHES
Clinique neurologique et psychiatrique. . . . . GERAUD
Clinique obstétricale. . . . . PONTONNIER
Clinique odonto-stomatologique . . CADENAT
Clinique ophtalmologique. . . . . N...
Clinique O.R.L. et chirurgie maxillo-faciale. . . . . CALVET
Clinique de pneumo-phtisiologie . . DELAUDE
Clinique rhumatologique. . . . . RUFFIE René
Accouchement et obstétricie sociale. . . . . JAHIER
Anatomie. . . . . N...
Anatomie appliquée. . . . . POULHES
Anatomie pathologique . . . . . FABRE Jacques
Bactériologie et Virologie. . . . . Mme ENJALBERT
Biophysique médicale A. . . . . MM. AUVERGNAT
Biophysique médicale B. . . . . BRU
Chimie biologique. . . . . VALDIGUIE Paul
Electro-radiologie. . . . . MARQUES
Embryologie générale. . . . . BROUSSY Jean
Hématologie. . . . . RUFFIE Jacques
Histologie. . . . . BIMES
Hydrologie thérapeutique et climatologie. . . . . DARNAUD
Hygiène et Médecine Sociale. . MONNIER
Imminologie. . . . . DUCOS
Médecine légale et médecine du travail. . . . . PLANQUES
Pathologie chirurgicale. . . . . DAMBRIN
Pathologie générale et médecine expérimentale. . . . . SENDRAIL
Pathologie médicale . . . . . RIBAUT
Physiologie. . . . . LAPORTE Yves
Physiologie appliquée et pharmacologie. . . . . BAISSET
Sémiologie et Clinique médicale . . LAPORTE Jacques
Thérapeutique. . . . . DARDENNE

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Anatomie pathologique. . . . . BOUISSOU
Biochimie médicale. . . . . DOUSTE-BLAZY
Histologie et Embryologie. . . . . PLANEL
Maladies infectieuses. . . . . ARMENGAUD
Oto-Rhino-Laryngologie. . . . . CLAUX
Pathologie médicale. . . . . BOULARD
Physiologie. . . . . MONTASTRUC

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Anatomie. . . . . BASTIDE
Anesthésiologie. . . . . LARENG
Biochimie médicale. . . . . VALDIGUIE Pierre
Chirurgie générale. . . . . GEDEON
» . . . . . SARRAZIN
Electroradiologie. . . . . PONS
Hématologie. . . . . DUCOS
Histologie et Embryologie. . . . . GUILHEM
Ophtalmologie. . . . . DEODATI
Physiologie. . . . . BESSOU
Physique médicale. . . . . COMMANAY
Pneumo-Phtisiologie. . . . . MIGUERES

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Anatomie pathologique. . . . . FABRE Jean
Bactériologie, Parasitologie, Virologie. . . . . Mme LARENG
Carcinologie. . . . . ESTRADE
Chir. thoracique et cardio-vasculaire. . . . . ESCHAPASSE
Electroradiologie . . . . . ROULLEAU
Médecine générale et thérapeutique. . . . . BES
» . . . . . BOLLINELLI
» . . . . . SUC
Pathologie expérimentale. . . . . GLEIZES
Pédiatrie. . . . . DALOUS
» . . . . . REGNIER
Neurochirurgie. . . . . ESPAGNO Jacques
Médecine générale. . . . . ARLET Jacques

AGREGES

Médecine générale. . . . . CALAZEL
» . . . . . RASCOL
» . . . . . LE TALLEC
» . . . . . RIBET
Chirurgie générale. . . . . FICAT
» . . . . . GAUBERT
Dermatologie et syphiligraphie. . DUPRE
Hydrologie. . . . . DENARD
Médecine légale. . . . . GREZES-RUEFF
Neurologie et psychiatrie. . . . . GAYRAL
Obstétrique. . . . . ESPAGNO Guy
Ophtalmologie. . . . . BEC

AGREGE LIBRE

Chirurgie générale . . . . . SOUQUET
Pathologie chirurgicale. . . . . DIEULAFE

SECTION PHARMACIE

PROFESSEURS

Botanique et cryptogamie. . . . . Mme DULUCO-MATHOU
Chimie analytique. . . . . MM. PITET
Chimie analytique, toxicologie et hygiène industrielle. . . . . BOURBON
Chimie pharmaceutique. . . . . BLANC
Microbiologie. . . . . BREUILLAUD
Pharmacie chimique et pharmacodynamie. . . . . CAUJOLLE
Pharmacie galénique et Matière médicale. . . . . STANISLAS
Physiologie, Zoologie et Parasitologie pharmaceutiques. . . . ROUX

PROFESSEURS A TITRE PERSONNEL

Pharmacie. . . . . COUTURIER
Sciences Naturelles . . . . . Mme CAUJOLLE

PROFESSEURS SANS CHAIRE

Toxicologie. . . . . M. BROUSSY Georges

MAITRES DE CONFERENCES AGREGES

Botanique. . . . . Mme LASCOMBES
Chimie organique. . . . . M. BERTRAND
Zoologie. . . . . GAYREL

PERSONNEL ADMINISTRATIF

Secrétaire Principal. . . . . MM. ROCHE

La Faculté déclare n'être pas responsable des opinions émises par les candidats
(Délibération en date du 12 mai 1891.)

TRISOMIE 21 EN MOSAÏQUE

(à propos de deux observations)

A MON PÈRE, A MA MÈRE

Qu'ils voient aujourd'hui couronner leurs efforts, et créditer une infime partie de cette immense dette de reconnaissance que j'ai contacté envers eux.

A MA FEMME

Ce jour est aussi le sien.

A MES ENFANTS LUDOVIC, CHRISTOPHE, ANNE

A MES GRAND-MÈRES LOUISE et FRANÇOISE

A MA SŒUR

A TOUS MES PARENTS ET AMIS

Avec toute mon affection.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR JEAN DUCOS

Professeur titulaire d'Immunologie
Directeur adjoint du Centre de Transfusion Sanguine

Qui nous fait le très grand honneur d'accepter la présidence de notre jury de thèse, et qui nous a toujours accueilli avec bienveillance.

En témoignage d'admiration et de respect, qu'il trouve ici l'expression de notre profonde estime.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MONTASTRUC

Professeur de Physiologie à la Faculté

Il nous fait aujourd'hui l'honneur d'accepter de juger ce travail, qu'il trouve ici l'expression de notre respectueuse gratitude, et de notre profonde reconnaissance pour ce qu'il nous a apporté pendant nos années d'études.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR DALOUS

Maître de conférence, agrégé de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux

Il est pour nous un exemple de gentillesse et de savoir. Nous le remercions vivement de faire partie de ce jury.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR C. REGNIER

Maître de conférence, agrégé de Pédiatrie
Médecin des Hôpitaux

Qu'il soit assuré de notre estime et de notre attachement à ses leçons.

A MONSIEUR LE PROFESSEUR GAYRAL

Agrégé de Neuro-Psychiatrie
Médecin des Hôpitaux

Merci pour votre confiance et votre présence.

A MONSIEUR LE DOCTEUR PIERRE COLOMBIES

Avec bienveillance il nous a orienté et guidé de ses précieux conseils tout au long de ce travail. Que ce modeste ouvrage nous permette de l'assurer de notre profonde reconnaissance et de toute notre amitié.

A MADAME CHRISTIANE GINOUX

Qui n'a pas ménagé sa peine et son temps pour l'accomplissement de ce travail, qu'elle soit vivement remerciée.

A TOUT LE PERSONNEL
DU LABORATOIRE DE CYTO-GENETIQUE

INTRODUCTION

LA DÉCOUVERTE DE LA TRISOMIE 21 : SES PRINCIPALES ÉTAPES

Schématiquement on peut distinguer trois étapes principales dans la Trisomie 21.

— Une étape Clinique avec ses tentatives d'explications étiopathogénique.

— Une étape Génétique avec les découvertes des aberrations chromosomiques.

— Une étape Biochimique avec ses espoirs thérapeutiques.

L'Étape Clinique

1846, Seguin serait le premier à avoir découvert certains caractères de la maladie, qu'il décrit sous le terme d'Idiotie Furfuracée.

1886, Langdon-Down isole en tant qu'entité clinique un syndrome présenté par de nombreux arriérés mentaux. L'auteur, en raison d'une ressemblance avec les sujets de race mongole, pensa qu'il s'agissait d'une régression d'une race vers une autre race. Il imagina que ceci pouvait conditionner l'arriération mentale, et appela cette anomalie « l'idiotie mongolienne ». Le terme de mongolisme impropre à l'heure actuelle voyait le jour.

La fin du XIX^{e} siècle vit de nombreux auteurs compléter la description clinique de cette dysmorphie.

Schmitt attacha ses travaux à l'étude dermatoglyphique.

Pennel-Thomson étudia les malformations cardiaques.

Johnes R., les anomalies dentaires et de la cavité buccale.

Olivier, les signes oculaires.

Le début du XX[e] siècle une vague clinique apparu a nouveau avec les travaux de Neumann, Bourneville, Babonneix, Crookshank, qui parachevaient la clinique du mongolisme.

Lereboullet, Turpin, Sandrail, Pichon, Bourgin, pour ne citer que les plus marquant, firent la synthèse des éléments acquis.

Parallèlement des tentatives d'explications étio-pathogéniques apparurent. On invoqua la syphilis avec Marphan, la rubéole, l'alcool, un trouble de la nidation de l'œuf (Bernhosld), une intoxication au fluor par l'eau de boisson (Rapaport). Quant aux théories génétiques elles ont été multiples, facteur génotypique isolé ou associé à un trouble de la nidation (Lamy), mutation (Fanconi), déterminisme polymérique (Turpin).

Penrose tenta sans résultats d'expliquer génétiquement l'affection. Guyen étudia l'aspect endocrinologique, Luers l'aspect hématologique, Oster les jumeaux mongoliens.

Mais c'est avec Lejeune J. et ses collaborateurs (1959) que commence véritablement *l'Etape Génétique* par la découverte de l'aberration chromosomique responsable de la maladie. Un petit chromosome acrocentrique surnuméraire faisait de cette affection une maladie véritablement génétique. Ce chromosome se trouvant sur la ligne G de la classification internationale (classification de Denver) et affecté du n° 21, d'où le terme de trisomie 21 plus judicieux qui doit être employé à l'heure actuelle. Depuis cette découverte française, d'autres anomalies du caryogramme furent mise en évidence.

En 1960, Penrose et ses collaborateurs, à l'occasion de deux cas de trisomie 21 dans une même famille, mirent en évidence le phénomène de la translocation. En effet, la trisomie s'accompagnait d'un nombre apparemment normal de chromosomes, le chromosome surnuméraire était masqué par une translocation. Il s'agissait d'un véritable transfert chromosomique.

Mais la première observation de trisomie, 21 à 46 chromosomes aurait été rapporté par Polani et coll. Il s'agissait d'un enfant ayant une translocation d'un petit acrocentrique sur un grand acrocentrique. Du fait de ce remaniement la trisomie était masquée.

A l'étude des translocations s'attachent les noms de Hamerton, Cooper et Hirschorn, Gustavson, Fosrssman et Leh-

MANN, BENIRSCHKE, BRANDT, LEJEUNE, EDWARDS et bien d'autres. Ces anomalies pouvaient expliquer les cas rares d'accumulation familiale de la maladie. Cliniquement il n'y a pas de différence avec la trisomie 21 homogène. Puis survint la découverte chez un même individu, de deux populations cellulaires ayant un stock chromosomique différent, « la mosaïque ».

L'Étape Biochimique

Intriquée à l'étape précédente, apparue à peu près simultanément, avec les travaux de H. JÉROME et LEJEUNE : activité phosphatasique alcaline des leucocytes polynuclés, l'étude du galactose-1-phosphate-urydil-transferase chez les trisomiques 21, les anomalies dans la formation de certains métabolites du tryptophane chez les trisomiques 21, la diminution de l'activité sérotonique chez les trisomiques 21 (ROSNER et coll).

Ces études biochimiques ont l'intérêt d'établir la carte des chromosomes et surtout du chromosome responsable de la dysmorphie, mais aussi elles permettent de penser que ce surdosage génétique entraîne une hyperactivité enzymatique responsable de désordres métaboliques qui font la gravité de l'affection. Partant de là, l'espoir thérapeutique demeure.

LES TRISOMIES 21 EN MOSAIQUE

Ce terme de « Mosaïque » aurait été employé pour la première fois par Charles NAUDIN vers 1860, dans son étude sur les croisements entre races végétales différentes. Des hybrides de plantes portaient sur le même fruit, des caractères lisses et épineux (J. LEJEUNE).

De multiples exemples de mosaïque sont retrouvés dans la nature.

Aux limites de la vie, certains virus obtenus à l'état cristallisé, injectés à des plants de tabac sains, communiquent à ces derniers la maladie de la mosaïque, leur conférant un aspect bigarré.

Chez les Invertébrés, il n'est pas rare de rencontrer chez les papillons, les libellules, la mouche du vinaigre, des individus moitié mâle et moitié femelle, comme si l'insecte était rigoureusement coupé en deux. On les appelle gynandromorphes bipartis.

Cet aspect bigarré est également retrouvé dans l'espèce minérale, (cistaux d'oxalate de chaux, isolés ou groupés en mamelons). Depuis l'achèvement de la génétique et l'étude du caryogramme humain, certains auteurs découvrirent dans les tissus (sang, peau, fascia-lata...) d'un même sujet, la présence simultanée, en des proportions variables, de deux populations cellulaires, différentes par leur formule chromosomique. La mosaïque pouvant affecter les autosomes ou les chromosomes sexuels, mais ils sont au point de vue morphotype moins spectaculaires que les exemples précités.

Certaines trisomies 21 sont dites en « mosaïque », cela signifie que leur population cellulaire hétérogène comporte, côte à côte, dans le même tissu, des cellules diplo 21 (normales) et des cellules triplo 21 (anormales).

La première observation de trisomie 21 en mosaïque nous est rapportée par CLARKE et coll. en 1961 : observation d'une enfant intelligente, dont certains caractères phénotypiques avaient fait porter à plusieurs reprises le diagnostic de trisomie 21. Le faciès et les dermatoglyphes étaient caractéristiques, mais l'intelligence était subnormale. CLARKE observa qu'à côté des cellules normales de la peau existait des cellules triplo 21. Par contre, les leucocytes du sang circulant ne présentaient aucune anomalie chromosomique. La même année, FITZGERALD et coll. observent dans les leucocytes d'un sujet de la cinquantaine, débile, une population mixte, faite de cellules diplo 21/triplo 21. L'existence de la mosaïque sanguine était établie. Depuis, l'étude des mosaïques ne cesse de faire l'objet de publications. Une trentainè de cas sont actuellement connus. Si la trisomie 21 classique et les translocations ne présentent pas de différences cliniques, il en est tout autrement des trisomies 21 en mosaïque. Ces sujets sont DIFFÉRENTS, soit par leur morphotype, soit par leur état mental, de la description trisomique classique. C'est l'objet de l'étude de ces observations.

Origines possibles de la mosaïque

1. *Mosaïcisme d'origine gamétique*

Par double fécondation d'un ovule binucléé.

Exemple emprunté à Goldschmidt et Katsuki : des bombix de mûriers à vers, à peau transparente (nn) sont croisés avec des vers à peau normale, blanchâtre (Nn). Le rétrocroisement ♀ Nn × ♂ nn donnerait 50 % de nn à peau transparente et 50 % de Nn à peau normale. Cependant on obtient souvent des individus à mosaïque de blanc et de transparent. Ils ont pour origine une double anomalie. Ils proviennent d'œuf :

— qui n'ont pas expulsé leur 2e globule polaire et l'ont retenu dans leur cytoplasme;

— ont subi une double fécondation (la polyspermie étant de règle chez les lépidoptères). L'un des spermatozoïdes s'unit au globule polaire retenu; l'autre au pronucleus normal. Si la méiose a été post-réductionnelle, la production d'individu en mosaïque est possible.

Dans l'embryon et le vers on trouve des cellules ayant le génotype Nn, les autres le génotype nn.

2. *Mosaïcisme contemporain de la formation du zygote*

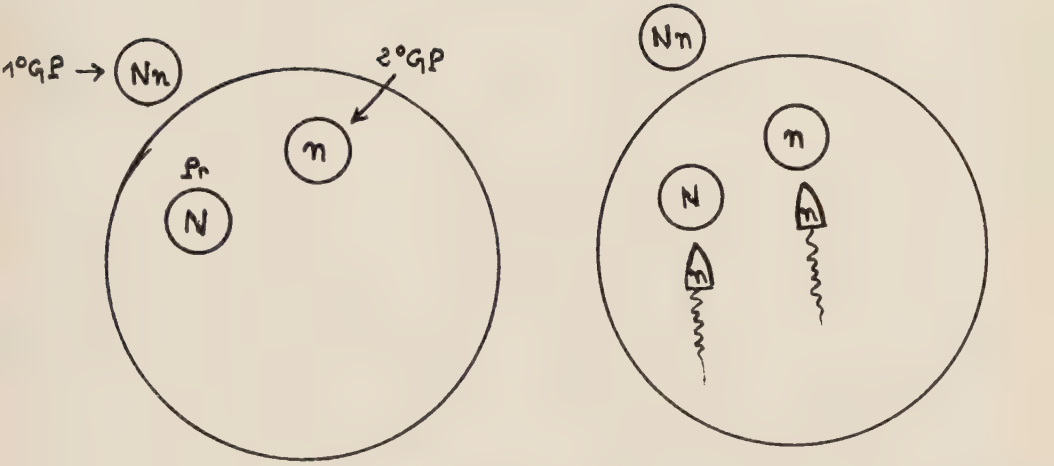
Réalisable par fusion d'un zygote diplo 21 et d'un zygote triplo 21 avant tout clivage.

3. *Non disjonction mitotique*

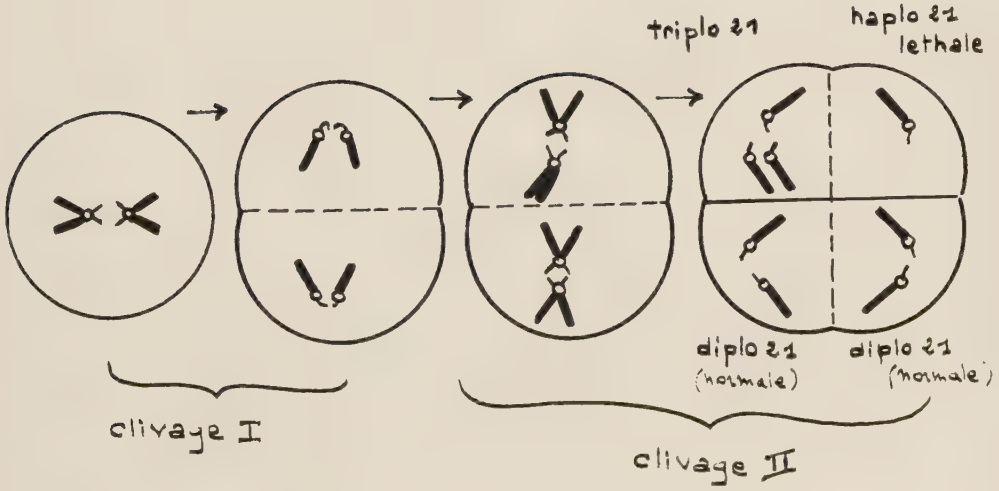
C'est l'observation d'un cas exceptionnel de monozygotisme hétérocaryote (Lejeune, Lafourcade, Scharer, de Wolff, Salmon, Haine et Turpin) en 1962, qui a permis d'affirmer qu'une anomalie s'est produite après le clivage du zygote en

deux jumeaux monozygotes. Le schéma montre la possibilité d'obtenir une mosaïque ou un couple de monozygotes hétérocaryotes.

L'origine la plus probable de deux monozygotes, l'un trisomique 21, l'autre normal, est un trouble de ségrégation chromosomique lors de la constitution des premiers blastomères d'un zygote normal ou triplo 21.

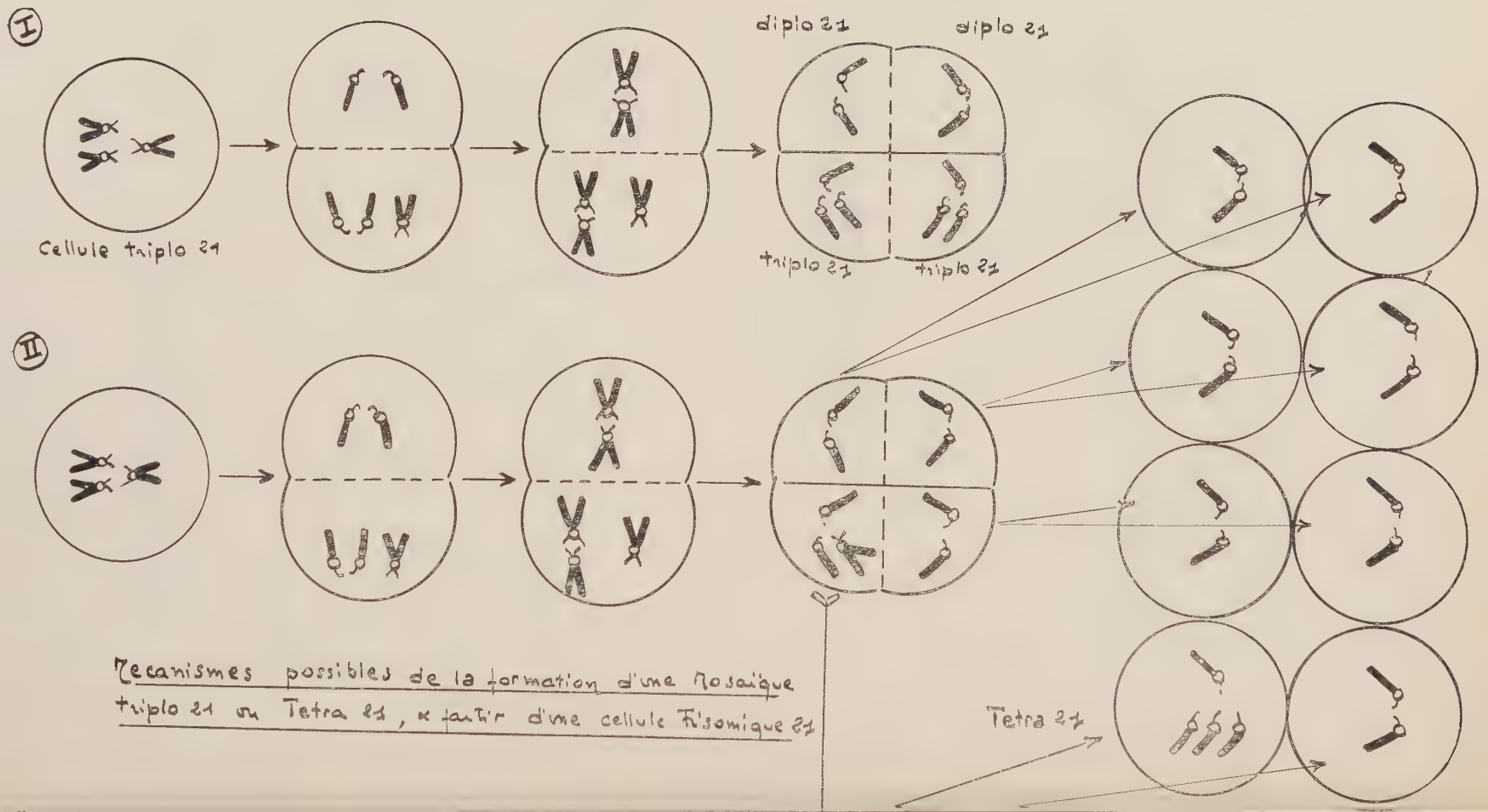


Exemple de réalisation d'une Mosaïque avant la formation du Zygote



Ségrégation anormale du chromosone 21 lors des premiers clivages du zygote. La séparation des deux blastomères en des jumeaux monozygotes conduirait à un monozygotisme hétérocaryote.

Disjonction tardive du chromosome 21 surnuméraire.



Mécanismes possibles de la formation d'une Mosaïque triplo 21 ou Tetra 21, à partir d'une cellule Trisomique 21

Examen clinique de deux cas de trisomie 21 en mosaïque

(Sujets relevant du centre de transfusion sanguine de Toulouse-Hôpital Purpan.)

Première observation

Enfant F. Patrick

Mère : 27 ans, sténodactylo.

Premier enfant.
Morphotype normal.
Antécédents pathologiques :
primo-infection en 1965.
Antécédents héréditaires et collatéraux : R.A.S.

La grossesse s'est déroulée sans incidents notables.

Père : 26 ans, employé administration.
Morphotype normal.
Antécédents pathologiques : R.A.S.
Antécédents héréditaires et collatéraux :
mère décédée, ictère.

Date de mariage : septembre 1964.

ENFANT : né en juin 1967 : 26 mois (donc 34 mois après le mariage).

Sexe masculin. Poids à la naissance : 3,200 kg.

Né à terme, mais cyanosé à la naissance (un tour de cordon). Une réanimation aurait été nécessaire.

Son premier cri n'aurait eu lieu qu'une demi-heure après. L'accouchement a eu lieu par les voies naturelles.

Morphotype :

Evocateur de la trisomie 21, mais atténué.

Le Faciès :

Le visage est arrondi, mais n'est pas aplati sur le plan frontal. Les orbites et les pommettes ont leurs saillies marquées. Les narines ne sont pas larges. L'épicanthus est absent, la racine du nez est bien développée, on ne peut donc parler d'hypertélorisme.

Les fentes palpébrales ne sont pas étroites, ni obliques en haut et en dehors comme dans la trisomie 21 classique. Par contre on peut noter une certaine rareté des cils, qui n'est pas due dans ce cas à une quelconque infection chronique des paupières. Le regard est normal, le strabisme est absent; il n'y a pas d'atteinte pathologique de l'œil, ni de la vision.

La bouche reste constamment entrouverte, mais la langue n'est ni proéminente, ni ne possède cet aspect plicaturé et scrotal des classiques.

La lèvre inférieure est éversée, mais n'est ni épaisse, ni fendillée, et ne montre pas d'écoulement de salive. La cavité buccale est normale, la dentition est normale pour son âge, on ne relève pas d'anomalies dentaires, il n'y a pas d'anisodontie.

Les oreilles sont bien ourlées. L'occipital n'est pas aplati.

Le rire a cependant ce timbre si particulier au trisomique 21.

Le reste du corps :

Il n'existe pas d'hypotrophie staturo-pondérale, ni d'hypotonie si caractéristique des trisomiques.

On ne relève ni hernies, ni anomalies du rachis.

Les mains :

Elles sont courtes, petites, larges et dodues. Les doigts courts et boudinés, sont divergents « main en trident » semblent avoir la même taille. Le pouce petit est implanté bas.

La paume de la main ne montre pas de pli transverse, cette ligne dite de Crookshank fait ici défaut.

Les pieds nous paraissent courts et plats, les orteils sont mal séparés les uns des autres, mais le gros orteil n'est pas divergent.

Cependant ce gros orteil est séparé du second par un espace qui marque son empreinte, par une incisure sur la face plantaire.

Le revêtement cutané, ainsi que les phaners ne montrent rien de spécial.

Il n'existe aucune malformation congénitale.

Ni cardiaques, ni digestives, ni uro-génitales, ni oculaires, etc.

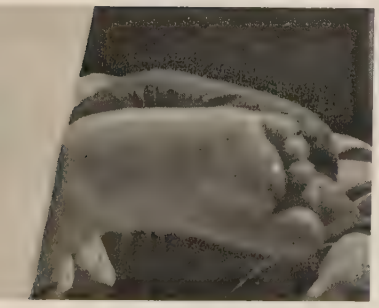
Etat mental.

Cet enfant est loin d'être lent, apathique et passif. Au contraire, il nous apparaît dynamique, intéressé par les choses qui l'entourent ou les paroles qu'il saisit. Il sait dire son nom, papa, maman, pipi... mais l'élocution est difficile, et certains mots sont déformés. Il comprend les ordres qu'il reçoit. Sa voix n'a pas une tonalité normale, elle semble un peu rauque. Il est affectueux et embrasse facilement. Il adore jouer avec les autres enfants, participe aux jeux et possède une bonne mémoire des lieux et de l'emplacement des choses.

Il gribouille avec un crayon comme les enfants de son âge. Il sourit facilement, et son rire donne à son faciès cet aspect si particulier des trisomiques 21. Son vocabulaire est riche de mots, mais pas encore l'ébauche d'une phrase correcte, parfois quelques mots sont accrochés les uns à la suite des autres, mais la compréhension de cette phrase est difficile pour le non averti. Par rapport à un enfant du même âge le retard est certe marqué, l'handicap est certain, mais on ne peut parler ici de débilité mentale.

Enfant F... P

Enfant F...



Deuxième observation

Enfant T... Daniel

Mère : 31 ans, secrétaire.

Premier enfant.

Morphotype normal.

Antécédents pathologiques : R.A.S.

Antécédents héréditaires et collatéraux :
père décédé par tétanos.

La grossesse fut absolument normale, mais elle a constaté que l'enfant ne bougeait pratiquement pas et cela jusqu'à l'accouchement.

Père : 31 ans, technicien aéronautique.

Morphotype normal.

Antécédents pathologiques : R.A.S.

Antécédents héréditaires et collatéraux : R.A.S.

Date du mariage : septembre 1962.

ENFANT : né en avril 1965 : 4 ans et 5 mois (donc obtenu 31 mois après le mariage).

Sexe masculin.

Poids à la naissance : 2,700 kg.

Né à 8 mois, a crié de suite.

L'accouchement a eu lieu par les voies naturelles.

Morphotype :

Est caractéristique de la trisomie 21.

Le faciès :

Les orbites et les pommettes ont leurs saillies peu accusées. Les narines sont larges, l'épicanthus est nettement marqué, l'hypertélorisme est net.

Les fentes palpébrales sont étroites et obliques en haut et en dehors, comme dans la trisomie 21 classique. Les cils sont rares et on note un certain degré de strabisme, pas de cataracte ou d'autres altérations de l'œil, la vision est normale.

La bouche est constamment entrouverte, mais la langue n'est ni proéminente, ni plicaturée, elle n'a pas l'aspect scrotal. La lèvre inférieure est éversée, une légère salive pointe parfois au niveau des commissures. La cavité buccale montre une hypertrophie des amygdales, mais sans autre anomalie notable. La dentition est normale, et les dents sont bien implantées, il n'y a pas d'anisodontie. Les oreilles sont larges, bien ourlées, et pas décollées. L'occipital est aplati.

Le reste du corps :

Il n'existe pas d'hypotrophie staturo-pondérale, ni d'hypotonie, ni d'hyperlaxité ligamentaire. On ne relève aucune anomalie thoracique, ni abdominale, la courbure du rachis est normale.

Début de la marche à 22 mois, sa démarche est cependant dodelinante, bien qu'elle soit assurée.

Les mains :

Elles sont dodues, larges, aux doigts boudinés. Le pouce est petit et implanté bas.

La paume de la main montre un pli transverse très net à droite et moins marqué à gauche.

Les pieds :

La voûte plantaire est peu accusée, le gros orteil est séparé du second par un espace profond, qui se continu sur la face plantaire par une incisure très nette.

Le revêtement cutané et les phaners ne montrent rien de spécial.

Il n'existe aucune malformation congénitale, mais il faut noter une conjonctivite chronique, avec les yeux larmoyants, depuis la naissance.

Etat mental.

Au même titre que le premier, cet enfant n'est ni lent ni apathique. Actuellement dans une classe spéciale, les progrès seraient nets au fil des mois.

Il répète tous les mots et fait de petites phrases correctement, comprend toute les questions qu'on lui pose, son élocution, bien qu'elle présente une pointe de difficulté, est audible et sa voix nous paraît subnormale.

Il mange tout seul, s'amuse au même titre que des enfants normaux avec des jouets de son âge : auto, jeux de construction... Est intéressé par la télévision, où il reconnaît les éventuels animaux présentés. Sait ouvrir et fermer un commutateur, répond à l'appel de son nom.

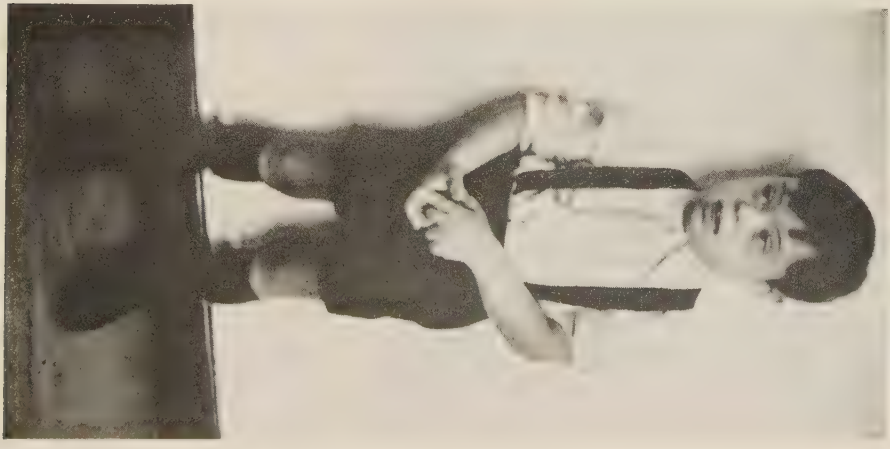
A une excellente mémoire des lieux, reconnaît sans difficulté le quartier de son oncle, de ses grands-parents, d'amis.

Son appétit est excellent, avec un net penchant pour les viandes rouges. Ne sait pas s'habiller, mais enlève facilement ses vêtements. Demande à aller au cabinet depuis cette année.

Aime la musique, est affectueux, et rit facilement.

Là non plus on ne peut pas parler de débilité mentale.

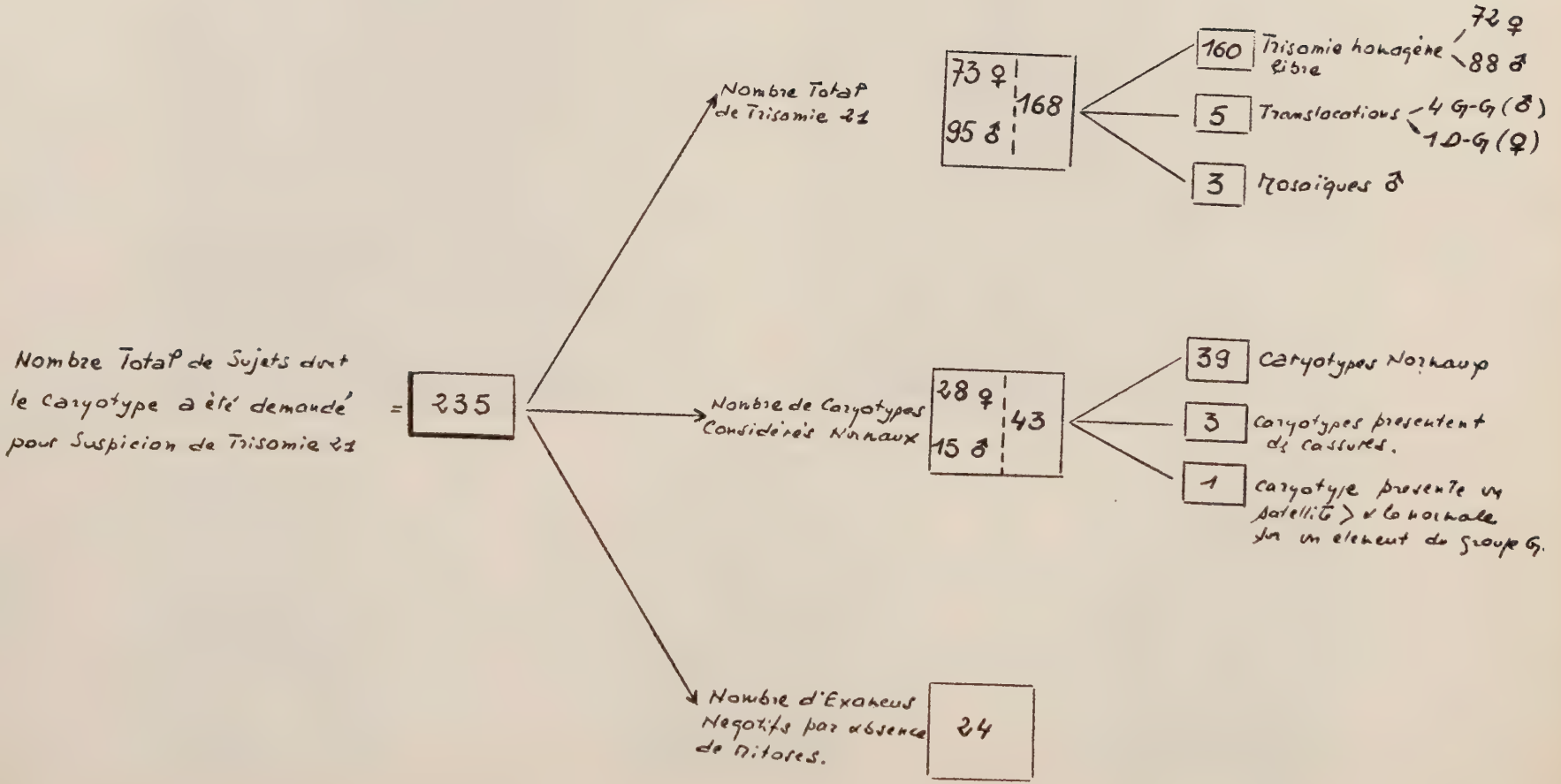
Enfant T...



Enfant T...

COMPARAISON AVEC LA TRISOMIE 21 CLASSIQUE

	Enfant F... 52 p.c. cellul. T 21	Enfant T...% 40 p.c. par Translocation D-G
Faciès aplati sur le plan frontal	—	—
Oblicuité des fentes palpebrales	—	+
Strabisme	—	+—
Nystagmus	—	—
Rareté des cils	+	+
Cataracte	—	—
Infections des paupières	—	+
Epicanthus	—	++
Hypertelorisme	—	+
Saillie des orbites peu marquée	—	+
Saillie des pommettes peu marquée	—	+
Défaut de développement racine du nez	—	—
Narines larges	—	+
Bouche ouverte	+	+
Lèvre inférieure éversée	+	+
Ecoulement de salive aux commissures	—	+
Langue plicaturée, scrotale	—	—
Langue prohéminente	—	—
Voix rauque	+	—
Dentition anormale	—	—
Malformations de la cavité buccale	—	—
Oreilles mal ourlées, mal implantées	—	—
Occipital aplati, nuque aplatie	—	+
Brachycephalie	—	—
Mains courtes, petites, dodues, larges	+	+
Pouce petit mal implanté	+	+
Pli palmaire transverse	—	+Det +— a gauche
Pieds courts plats	+	+
Orteils mal séparés	+	—
Gros orteil divergent	—	—
Incissure sur la plante entre 1° et 2°	+	+
Hypotrophie	—	—
Hyperlaxité ligamentaire	—	—
Thorax évasé	—	—
Abdomen hypotonique	—	—
Anomalies du rachies	—	—
Malformations cardiaques	—	—
» appareil digestif	—	—
» appareil neurologique	—	—
» appareil uro-génital	—	—
» de l'œil	—	—
» apposteo-tendineux	—	—
» appareil pulmonaire	—	—
» cutanées	—	—
Infections	+(otite)	+(conjonctivite)


Nombre Total de Sujets dont le Caryotype a été demandé pour Suspicion de Trisomie 21
= 235
Nombre Total de Trisomie 21
73 ♀ 95 ♂ 168
160 Trisomie homogène libre
72 ♀ 88 ♂
5 Translocations
4 G-G (♂)
1 D-G (♀)
3 Mosaïques ♂
Nombre de Caryotypes Considérés Normaux
28 ♀ 15 ♂ 43
39 Caryotypes Normaux
3 Caryotypes présentent des Cassures.
1 Caryotype présente un Satellite > à la normale sur un élément du Groupe G.
Nombre d'Examens Négatifs par absence de Mitoses.
24

CARYOTYPES

Famille F...	Patrick 26 mois	*Trisomie 21 libre en mosaïque.* 52 cellules à 2 n = 47 (xy) 48 cellules à 2 n = 46 (xy)
	Mère 27 ans	2 n = 46 (xx). R.A.S.
	Père 26 ans	2 n = 46 (xy). R.A.S.
Famille T...	Daniel 4 ans 5 mois	*Trisomie 21 par translocation D-G en mosaïque.* 40 cellules à 2 n = 46 (xy) translocation D-G 60 cellules à 2 n = 46 (xy) sans anomalies
	Mère 31 ans	100 cellules à 2 n = 46 (xx). R.A.S.
	Père 31 ans	100 cellules à 2 n = 46 (xy). R.A.S.
Famille D... n'a pu être explorée cliniquement.	Fils	*Trisonie 21 libre en mosaïque.* 55 cellules à = 2 n = 47 (xy) 45 cellules à = 2 n = 46 (xy)
	Mère	100 cellules à 2 n = 46 (xx). R.A.S.
	Père	100 cellules à 2 n = 46 (xy). R.A.S.

FRÉQUENCE DES TRISOMIES 21 EN MOSAIQUE DANS LE CADRE DU CENTRE DE TRANSFUSION SANGUINE DE TOULOUSE

(En tenant compte du 3e cas famille D. qui n'a pu être explorée cliniquement)

Fréquence des trisomies 21 en mosaïque par rapport à l'ensemble des examens demandés pour une suspicion de trisomie . . . . . 1,276 %

Fréquence des trisomies 21 en mosaïque par rapport au nombre total de trisomies . . . . . 1,785 %

Fréquence des trisomies 21 en mosaïque par rapport aux trisomies libres homogènes . . . . . 1,875 %

Fréquence des trisomies 21 en mosaïque par rapport aux translocations . . . . . 60 %

Fréquence des trisomies 21 en mosaïque par rapport aux trisomies libres homogènes du même sexe . . 3,409 %

Fréquence des trisomies 21 en mosaïque par rapport aux translocations du même sexe . . . . . 75 %

Les données de la littérature

AUTEURS	TISSU	AGE PARENTS	% DIPLO 21	% TRIPLO 21	CLINIQUE	MORPHOLOGIE	ETAT MENTAL
CLARK et coll. 1961	peau sang	♀ = 26 ans ♂ = 27 ans	53 % 38 % 100 %	47 % 62 % — ♀	Aspect évocateur. Faciès et dermatoglyphes caractéristiques. QI = 100 %. Intelligence normale.	Evocatrice	Normal
FITZGERALD et coll. 1961	sang		42 %	53 % ♂	Aspect évocateur, mais manque epicanthus. Pli transverse. Débilité très profonde.	Evocateur	Débile
GUSTAVSON et coll. 1961	peau	♀ = 24 ans ♂ = 29 ans	30 %	30 % ♂	Aspect caractéristique. Débilité profonde.	Caractéristique	Débile
NICHOLS et coll. 1962	sang		81 %	19 %	Syndrome discret.	Discrète	?
WARREN et coll. 1961	sang		58 %	27 % ♀	Faciès typique.	Caractéristique	?
HAYASHI et coll. 1962	sang	♀ = 17 ans	55 %	45 % ♂	Epicanthus. Oreilles petites et bas plantées. Retard de la parole.	Peu typique	Normal ?
RICHARDS et coll. 1962	sang		48 %	52 % ♂	Aspect typique. Grand débile.	Caractéristique	Débile
LINDSTEN et coll. 1962	sang		62 %	35 % ♀	Diagnostic limite. Retard mental léger. Considérée normale.	Peu typique	Retard léger
ZELLWEGER et coll. 1963	sang		33 %	67 % ♀	Diagnostic typique. Débile mental.	Caractéristique	Débile
GIRAUD et coll.	sang fibroblaste	♀ = 39 ans ♂ = 45 ans	65 %	34 % ♀	Diagnostic clinique indiscutable mais intellect subnormal QI = 0,85.	Typique	Subnormal
Enfant F... 1969	sang	♀ = 25 ans ♂ = 24 ans	48 %	52 % ♂	Aspect évocateur.	Evocatrice	Retard
Enfant T... 1969	sang	♀ = 27 ans ♂ = 27 ans	60 %	40 % par translocation D-G ♂	Aspect caractéristique.	Typique	Retard

L'âge maternel

Des trisomies 21 en mosaïque

Pfeiffer :

Mère à la naissance : 27 ans → ♂ 10 % triplo 21

Mère à la naissance : 28 ans → ♂ 40 % triplo 21

Mère à la naissance : 38 ans → ♀ 38 % triplo 21

Mère à la naissance : 42 ans → ♀ 42 % triplo 21

Clarke :

Mère à la naissance : 26 ans → ♀ 47 % triplo 21

Gustavson :

Mère à la naissance : 24 ans → ♂ 30 % triplo 21

Hayashi :

Mère à la naissance : 17 ans → ♂ 45 % triplo 21

Giraud :

Mère à la naissance : 39 ans → ♀ 34 % triplo 21

Enfant F. :

Mère à la naissance : 25 ans → ♂ 52 % triplo 21

Enfant T. :

Mère à la naissance : 27 ans → ♂ 40 % triplo 21

Il en ressort au vu de ces observations que l'âge maternel moyen est inférieur à 30 ans.

D'après Pfeiffer, il se situerait entre celui des mères de trisomiques 21 régulières et celui des trisomies 21 par translocations.

IL SE DÉGAGE DE CES OBSERVATIONS PLUSIEURS REMARQUES

La répartition des mosaïques est géographiquement irrégulière, variable d'un tissu à un autre, chez un même sujet (exemple de CLARKE, dont les cellules triplo 21 sont trouvées au niveau de la peau, mais pas dans les leucocytes sanguins).

Le pourcentage de cellules triplo 21 est fonction du moment où le caryogramme est pratiqué, ce pourcentage peut être sujet à des variations dans le temps.

Le pourcentage de cellules triplo 21 et diplo 21 peut ne pas être représentatif du tissu étudié; on peut penser qu'il est fonction de l'échantillon prélevé, ou du lieu où a porté la biopsie.

La répartition des mosaïques dans un tissu précis, peut être irrégulière, il peut y avoir des zones tissulaires, plus mosaïquées que d'autres.

La mosaïque peut être localisée a un seul tissu, la détection devient alors difficile, surtout dans le cas de cellules nerveuses et gonadiques.

Le mosaïcisme de l'un des parents peut provoquer la transmission de la maladie.

La mosaïque trisomique 21 peut être associée à une autre mosaïque (exemple de PFEIFFER : où une enfant possède une trisomie 21 en mosaïque, compliquée d'une mosaïque XO/XX).

L'âge maternel moyen serait inférieur à la trentaine.

Le mécanisme de la formation de la mosaïque peut être variable.

Il existe des mosaïques trisomiques 21 par translocation.

Il existe des mosaïques à 46, 47, 48 chromosomes.

Un caryogramme pratiqué sur un tissu, comme le sang, et s'avérant normal, ne permet pas d'éliminer avec certitude le diagnostic de trisomie 21 en mosaïque.

La mosaïque peut constituer un syndrome atténué par rapport au syndrome clinique, mais on ne peut affirmer que la gravité est proportionnelle au nombre de cellules triplo 21 dans le sang. Le rapport entre la malformation anatomique ou fonctionnelle d'un tissu et le taux de cellules trisomiques 21 contenu dans ce tissu, serait intéressant à connaître pour établir le degré d'atteinte surtout en ce qui concerne les cellules nerveuses. L'étude des cellules nerveuses serait plus représentatif de la gravité de l'atteinte.

Conclusions

Les deux sujets que nous avons examinés, nous paraissent à l'âge qu'ils ont, différents des trisomiques 21 classiques.

En effet, si l'enfant T. (mosaïque par translocation D-G) présente un morphotype caractéristique de la dysmorphie (faciès, épicanthus, pli transverse...), alors que le morphotype du premier est seulement évocateur, leur attitude, leur façon de réagir et de se conduire, nous permet de penser qu'actuellement leur atteinte est moindre.

Seule l'évolution de ces sujets dans le temps, leur comportement dans la société permettra d'augurer sur leur avenir. Actuellement, pas assez d'observations, pas assez de recul, pour établir un quelconque pronostic.

Vu, le Président de Thèse :

Pr. J. DUCOS.

Vu, le Doyen de la Faculté :

Président
du Conseil transitoire
de gestion.

Pr. J. LAZORTHES.

Vu et Permis d'imprimer.

Toulouse le 9 octobre 1969.

BIBLIOGRAPHIE

Baguena R. et Forteza G. (1963).
Syndrome de Down atypique par mosaïcisme.
Bol. Soc. Valenc. Ped., oct. - nov. - déc. 1963, *5*, n° 20, 454.

Biscatti G. (1964).
Mosaïque trisomique 21/normale chez une fillette porteuse de malformations diverses et présentant des signes de mongolisme.
Pediatra, mars-avril 1964, *72*, n°2, 315-328, 9 fig. (Bibliogr.).

Bishun N.-P. (1968).
La trisomie C normale avec mosaïcisme chez la mère d'un enfant mongoloïde.
Acta Paed. Scand., mai 1968, *57*, n° 3, 243-244 (bibliogr.).

Blank C.-E., Gemmell E, Casey M.-D. et Lord M. (1962).
Mosaïcisme chez une mère ayant un enfant mongolien.
Brit. Med. J., 11 août 1962, n° 5301, 378-380, 5 fig. (Bibliogr.).

Clarke C.-M., Edwards J.-H. et Smallpeice V. (1961).
Mosaïcisme trisomie normale chez une enfant intelligente, présentant quelques caractères mongoloïdes.
Lancet, 13 mai 1961, n° 7185, 1028-1030, (bibliogr.).

Dutrillaux B.
Etude des translocations de chronosono 21.
Thèse Doctorat en Médecine, Paris, 1968.

Finley W.H., Finley S.C., Rosecrans C.H. et Tucker C.C. (1966).
Trisomie normal 21 avec mosaïcisme.
Am. J. Dis. Child., nov 1966, *112*, n° 5, 444-447. (Bibliogr.).

Giorgi P.L., Paci A, Ceccarelli M, et Vizzoni L. (1968).
Un nouveau cas de syndrome de down incomplet avec trisomie 21 partielle.
Helvet. Paed. Acta. oct 1968, *23,* n° 5, 540-545. (Bibliogr.).

Giraud P. et coll. (1963).
Mosaïque chromosomique chez une mongolienne avec Q1 à 0,85.
Arch. Franç. Ped., déc 1963, *20,* n° 10, 1259.

Hirsch W, Leichsenring G, et Luers Th. (1967).
Observations cliniques et cutanées (dermatoglyphes) dans le syndrome de Down avec mosaïcisme chromosomique (mongolisme mosaique).
Mschr. Kinderh., oct 1967, *115,* n° 10, 516-522, 8 Fig. (Bibliogr.).

Turpin R, Lejeune G. (1965).
Les chromosomes humains (Librairie Gauthier Villars).

Marks J.F., Wiggins K.M. et Spector B.J. (1967).
Mosaïque de trisomie 21-trisomie 18 chez un garçon mongolien.
J. of. Ped., juillet 1967, *71,* n°1, 126-128.

Nichols W.W., Corielle L.L., Fabrizio D.P.A., Bishop H.C. et Boggs T. (1962).
Mongolisme avec mosaïque chromosomique.
J. of Ped., janv. 1962, *60,* n°1, 69-76, 10 fig. (Bibliogr.).

Pfeiffer R.A. (1966).
Résultats d'une étude cytogénétique et clinique de 312 mongoliens, signification des translocations et mosaïques.
Ann. Genat. (*suppl. Sem. Hôp. Paris*), juin 1966, *9,* n° 2, G. 94-G. 96. 6 fig.

Polonowski C. (1964).
Considérations sur l'expression clinique du mongolisme-mosaïque.
Ann. Ped. (suppl. *Sem. Hôp. Paris.*), 10 janvier 1964, *40,* n° 2/1, 119/P. 63.

Reinwein H., Wolf U., et Ising H.J. (1966).
Rapport de trois cas de mosaïque avec trisomie G (mongolisme).
Helvet. paed. Acta, sept. 1966, *21,* n° 4, 300-314, (Bibliogr.). (Texte allemand).

Ridler M.A.C., Shapiro A, Delhanty J.D.A. et Smith P.G. (1965).
Une mosaïque mongolienne avec chromosomes des leucocytes normaux.
Brit. J. Psychiat., février 1965, *111,* n° 471, 183-185. (Bibliogr.).

Sanchez Cascos A., Barreiro E., et Morales A. (1963).
Syndrome de mosaïcisme par trisomie monosomie : pathogénie et héridité.
Rev. Clin. Espan., 31 octobre 1963, *91,* n° 2, 104-107, 9 fig. (Bibliogr.).
(Résumé français).

Slith D.W., Therman E.M., Patau K.A. et Inhorn S.L. (1962).
Mosaïcisme chez la mère de deux mongoloïdes.
Am, J. Dis. Child (congrès mai 1962), novembre 1962, *104,* n° 5, 534.

Valencia J.I., de Lozzio C.B. et de Coriat L.F. (1963).
Mosaïcisme hétérosomique chez un enfant mongolien.
Lancet, 7 septembre 1963, *2,* n° 7306, 488-489 (Bibliogr.).

Van Gelderen, H.H. Gaillard J.L.J. et Schaberg A. (1967).
Trisomie G/mosaïcisme chez l'enfant non mongolien, mais déficient mental.
Acta. Paed. scand., septembre 1967, *56,* n° 5, 517-525, 5 tab. (Bibliogr.).

Verresen H, Van Den Berche H, et Creemers J. (1964).
Trisomie mosaïque chez une mère phénotypement normale de mongole.
Lancet, 7 mars 1964, n° 7332, 526-527.

Weinste N.E.D., Warkany J. (1963).
Mosaïcisme maternel et syndrome de Down.
J. of Ped., octobre 1963, *63,* n° 4, 599-604. (Bibliogr.).

Weiss L., et Wolf C.B. (1968).
La translocation C/G familiale entraînant une non disjonction à la mitose. Cause de mosaïque familiale du syndrome de Down.
Down. Am. J. Dis. Child., décembre 1968, *116,* n° 6, 609-614, 5 fig. (Bibliogr.).